未承認医療機器の臨床研究実施の手引き（案）

2011年（平成23年）　4月

METIS戦略会議Ⅲ
未承認医療機器による臨床研究

JFMDA
The Japan Federation of Medical Devices Associations

METIS

目　次

1. はじめに 1

1.1 背景 1

1.2 目的 1

1.3 適用範囲 1

2. 医療機器と臨床研究 3

2.1 医療機器のクラス分類 3

2.2 医療機器の治験制度 5

2.3 医療機器の臨床研究 6

2.4 医療機器と医薬品 7

2.5 医療機器と保険収載 8

2.6 未承認医療機器の臨床研究の手順 9

3. 未承認医療機器の臨床研究 10

3.1 計画と準備 10

(1) 事前の確認 10

① 臨床研究機関の要件 10

② 研究者等の資格要件の確認 10

③ 臨床研究の正当性 10

④ 未承認医療機器の入手（手配）の合法性の確認 11

⑤ 利益相反に関する確認 11

⑥ 社会的弱者への配慮 11

⑦ 倫理審査委員会等の承認 11

(2) 計画の立案 11

① 臨床研究実施計画書（プロトコル） 12

② 説明文書・同意文書 16

③ 症例報告書様式（CRF : Case Report Form、ケースカード、調査票） 17

④ 臨床研究機器概要書 17

⑤ 臨床研究機器の操作トレーニング実施計画 19

⑥ チェックリストの作成 19

(3) 契約書の作成 19

① 研究契約 19

② 医療機器提供・メンテナンス契約 21

③ 機密保持・知的財産・補償・費用等に関わる契約 22

(4) 審査・承認 22
① 利益相反委員会 22
② 倫理審査委員会 22
③ 実施医療機関 23
3.2 実施 23
(1) 臨床研究の登録 23
① データベースへの本登録手続き 23
(2) 未承認医療機器の管理 24
① 受領・回収・廃棄 24
② 臨床研究機器提供者の役割 24
③ 品質の確保 24
(3) 被験者の保護 24
① 個人情報管理 24
② インフォームド・コンセント 24
③ 補償 25
(4) 臨床研究の実施 25
① データの記録・保管 25
② 有害事象の記録・報告 25
③ 継続審査（年一回） 25
④ 試料の管理 25
⑤ 臨床研究の変更 26
3.3 中断・中止・終了 27
(1) 臨床研究の中断・中止・終了 27
(2) 臨床研究の中断・中止の場合の連携 27
(3) 臨床研究の中断・中止・終了の手続き 27
① 倫理審査委員会への報告 27
② 被験者への対応 27
③ 試料、記録の保管、管理 27
④ 未承認医療機器の取扱い 28
(4) 研究報告 28
① 研究報告書 28
② 医療機器を提供した企業への報告 28
③ 研究結果の公表 28
4. おわりに 29

1. はじめに

1.1 背景

医療機器は絶え間ない改良・改善の繰返しにより、新しい技術や治療・診断法が開発されている。新医療機器、改良医療機器を問わず、新たな診断・治療法を実用化し、広く社会に還元するためには、それらの医療技術について臨床的な評価が求められる。

第 3 期医療技術産業戦略コンソーシアム(METIS)[脚注1)]の第 4 回医療テクノロジー推進会議(2009 年 3 月 17 日)では、「医療機器の臨床研究の基盤整備に向けて」の中で、医療機器の臨床研究に関する幾つかの課題が報告された。同報告は、「新たな治験活性化 5 ヵ年計画」等で治験実施の基盤整備は進んできているが、医療機器の臨床研究については実施基準が明確ではなく、倫理審査の申請書等の作成手順等のシステム化が遅れていることを指摘し、医療機関が実施する「医療機器の臨床研究」の手続、並びに、医療機関・企業等の役割分担と企業の支援のあり方を明確化することを課題として挙げている。

これまで、未承認医療機器の臨床研究への提供が薬事法違反になるかどうかの基準が明確ではなかったため、医療機器産業界は未承認医療機器の提供に関しては慎重であったが、厚生労働省が 2010 年 3 月 31 日に医薬食品局長通知「臨床研究において用いられる未承認医療機器の提供等に係る薬事法の適用について(薬食発 0331 第 7 号)」を発出し、その中で未承認医療機器の提供等に係る薬事法適用の基本的な考え方が示されたことから、未承認医療機器を用いた臨床研究の実施要件が明確になりつつある。

これらの産学官の動きを受けて、第 4 期 METIS の戦略会議Ⅲ「未承認医療機器による臨床研究」では、同通知及び「臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年 7 月 31 日全部改正)」に準拠した「未承認医療機器の臨床研究実施の手引き」の策定を進めてきた。

1.2 目的

医療機関の研究者が未承認医療機器を用いた臨床研究を実施するにあたって、現行の法令、通知、指針等に準拠した実施手順を明確にするための支援ツールを提供し、医療機器を用いた臨床研究の活性化に寄与することを目的とする。これにより医療の発展に結びつける。

1.3 適用範囲

「臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年 7 月 31 日全部改正)」及び厚生労働省医薬食品局長通知「臨床研究において用いられる未承認医療機器の提供等に係る 薬事法の適用について(薬食発 0331 第 7 号)」が対象とする未承認医療機器の臨床研究に関して適用する。

なお、「本手引き」は倫理指針等を解説・説明したものではなく、倫理指針等に定められた規定に準拠しつつ未承認医療機器を用いた臨床研究を適切に実施するための手続きを示したものである。

(脚注1)医療技術産業戦略コンソーシアム(METIS)

医療機器産業連合会(医機連)に事務局を置く産学連携のコンソーシアム(関連省庁、独立行政法人がオブザーバー参加)。医療の進歩・国民の健康に貢献する医療機器・用具の産業技術力向上及び国際競争力強化を目指し、研究開発から市場化までのすべてのプロセスにおけるマクロな戦略の検討と、医療機器の重要性について社会的認知の向上を実現するための仕組み及び、個別プロジェクトの形成をはかるための戦略運営委員会として活動している。2001 年 3 月に第 1 期がスタートし、2009 年 10 月から 2012 年 3 月まで第 4 期 METIS が活動中(http://www.jfmda.gr.jp/)。

医療機器産業連合会(医機連)は、医療機器、器材や用品等の開発、生産、流通に関わる団体等によって構成される業界団体で、医療機器産業界の総意を形成し、これを社会に発信すると共に、産業界内部に対してもあるべき方向を示す役割を負う。1984 年 2 月に設立され、現在 20 団体(傘下企業約 4,900 社)で構成される(http://www.jfmda.gr.jp/metis/index.html)。

2. 医療機器と臨床研究

2.1 医療機器のクラス分類

医療機器[脚注 2)]は、開腹手術に用いられるハサミ、メス等の鋼製小物、在宅用医療機器、心電計、脳波計などの生体情報の検査装置、X 線、CT、MRI、超音波、内視鏡などの画像診断装置から、リニアックなどの放射線治療装置、ペースメーカなどの体内埋込機器、補助人工心臓、再生医療に至るまで、医薬品とは異なり多種多様な形態で存在する。また、これらは改良・改善を繰返すことで性能が大きく向上してきた。

この多様性のため、既存の医療機器は、その機器の人体等に及ぼす危険度に応じて、表１に示すクラス分類が行われている。不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが極めて低いと考えられるクラスⅠから、人体への侵襲度が高く、不具合が生じた場合、生命の危険に直結するおそれがあるクラスⅣまであり、薬事法は、医療機器の品質、有効性及び安全性の確保のために、これらに対して種々の規制を設けている。

特に、直接又は間接に人若しくは動物に適用する医療機器の設計においては、物理的、化学的、生物学的、電気的安全性等が要求される。このため、医用電気機器に対する基本的要求事項としての国際規格（IEC60601-1）、生物学的安全性の規格（ISO10993-1）などが制定され、各国で国内規格として取り入れられている。さらに、医用電気機器は、電磁波適合性に関する規格（IEC60601-1-2）により、妨害電磁波に対する耐性や電磁波放射ノイズが規制されており、日本、EU 等で医療機器の承認を得るにあたっては、同規格に適合することが要求される。

（脚注2）日本、EU、アメリカ合衆国、カナダ、オーストラリアによって構成されている医療機器規制国際整合化会議(Global Harmonization Task Force。1993 年発足)は、医療機器を「あらゆる計器・機械類、体外診断薬、物質、ソフトウェア、材料やそれに類するもので、人体への使用を意図し、その使用目的が、疾病や負傷の診断、予防、監視、治療、緩和等、解剖学又は生物学的な検査等、生命の維持や支援、医療機器の殺菌、受胎の調整等に用いられるもの」と定義している。また、2002 年改正の薬事法第 2 条第 4 項は、「この法律で「医療機器」とは人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること、又は人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている機械器具等であって、政令で定めるものをいう」とし、政令（薬事法施行令）で類別を定めている。

表1　医療機器のクラス分類

クラス分類			製造販売		販売業・賃貸業	例
			業許可	承認等		
一般医療機器	クラスⅠ	不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが極めて低いと考えられるもの	必要	不要（要届出/自己認証）	規制なし（一部要許可）	体外診断用機器・鋼製小物・歯科技工用用品・救急絆創膏
管理医療機器	クラスⅡ	不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが比較的低いと考えられるもの		要認証（一部要承認）	要届出（一部許可）	画像診断装置・心電計・血圧計・家庭用電気マッサージ器
高度管理医療機器	クラスⅢ	不具合が生じた場合、人体へのリスクが比較的高いと考えられるもの		要承認	要許可	放射線治療装置・透析器・人工骨
	クラスⅣ	患者への侵襲度が高く、不具合が生じた場合、生命の危険に直結するおそれがあるもの				埋込型心臓ペースメーカ・心臓弁・冠静脈ステント

クラスⅠは製造販売の「届出」を行うことで商品として販売することができる。また、クラスⅡで適合性認証基準がある品目については、第三者の民間登録認証機関による「認証」となるが、クラスⅡの一部、クラスⅢ、クラスⅣは薬事法に基づく「承認」が必要となる。製造販売の「承認」、「認証」、又は「届出」が行われていない医療機器は全て「未承認医療機器」(脚注 3)となり、薬事法の規制によりその製造販売が厳しく制限される。

クラス分類とは別に、保守管理に特別の技術が必要とされる医療機器は「特定保守管理医療機器」、「特定保守管理医療機器」の中で、設置に特別の技術等が必要とされる医療機器は「設置管理医療機器」として告知され、適正な管理が行われなければ疾病の診断、治療又は予防に重大な影響を与えるおそれがあるものとされている。

(脚注 3)「未承認医療機器」は薬事法第 14 条第 1 項の承認を受けていない医療機器を指す。薬事法第 14 条第 9 項(薬事法第 19 条の 2 第 5 項において準用する場合を含む)の承認された事項の一部の変更承認を受けていないもの、薬事法第 14 条の 9 の製造販売の届出をしていないもの、薬事法第 19 条の 2 第 1 項の外国において製造される医療機器の製造販売の承認を受けていないもの、薬事法第 23 条の 2 第 1 項の製造販売の認証を受けていないもの、薬事法第 23 条の 2 第 4 項の認証された事項の一部の変更認証を受けていないものを含む。

2.2 医療機器の治験制度

医療機器は、表2に示すように、新規性の程度による製造販売の承認申請区分によって、「新医療機器」・「改良医療機器」・「後発医療機器」に分類される。この中で、原則として既承認医療機器との実質的同等性が認められる「後発医療機器」、並びに臨床的な有効性及び安全性が、性能試験、動物試験等の非臨床試験成績又は既存の文献等によって評価が可能な一部の「改良医療機器」を除いては、医療機器は臨床試験の試験成績を添付して有効性と安全性を示すことが求められる。この添付資料の収集を目的とした臨床試験が「治験」であり、「治験」の枠組みの中では、企業は「承認」・「認証」を受けてない医療機器を製造し、医療機関に治験機器として提供することができる。

表2　医療機器の承認申請区分

<table>
<tr><th>承認申請区分</th><th>承認基準(脚注 4)</th><th>臨床試験の試験成績に関する資料の添付(治験の要否)</th><th>各承認区分の定義
(平成 21 年 3 月 27 日付　薬食発第 0327006 号)</th></tr>
<tr><td>新医療機器</td><td>なし</td><td>要</td><td>既に製造販売の承認を受けている医療機器と構造、使用方法、効能、効果又は性能が明らかに異なる医療機器</td></tr>
<tr><td rowspan="2">改良医療機器</td><td rowspan="2">なし</td><td>要</td><td rowspan="2">「新医療機器等」又は「後発医療機器」のいずれにも該当しない医療機器であり、すなわち、再審査の指示を受ける対象となるほどの新規性はないが既存の医療機器と構造、使用方法、効能、効果又は性能が実質的に同等ではないもの。</td></tr>
<tr><td>不要</td></tr>
<tr><td rowspan="2">後発医療機器</td><td>なし</td><td rowspan="2">不要</td><td rowspan="2">既承認医療機器と構造、使用方法、効能、効果及び性能が同一性を有すると認められる医療機器であり、すなわち、既承認医療機器と構造、使用方法、効能、効果及び性能が実質的に同等であるもの。</td></tr>
<tr><td>あり</td></tr>
</table>

(脚注 4)「承認基準」とは、その基準への適合性を確認することにより承認審査を行う医療機器等に関する基準をいう。医療機器の場合、「承認基準」は、原則、国際基準等からなり、臨床試験成績に関する資料の添付が不要の範囲の品目について定められている。表１の第三者の民間登録認証機関による「認証」のための「認証基準」とは異なる。

2.3 医療機器の臨床研究

一方で、「新医療機器」、「改良医療機器」、「後発医療機器」を問わず、より良い医療機器を実用化し、広く社会に還元するため、開発の過程、及び製造販売後において改良改善を積み重ねる必要がある。この改良・改善を臨床現場で行うことによって、医療機器の性能向上のみならず、より患者にやさしい、また、操作性に優れた医療機器の開発が可能となる。EU では、誤使用等のリスクを防止するために「ユーザビリティ」という規格を定め、医療機器を市販するための条件の一つとしている。これらの医療機器の臨床評価は、薬事法上の承認を目的とする「治験」とは異なるため、医師主体の「臨床研究」として、薬事法とは別の枠組みで実施することになる。

この場合、薬食発 0331 第 7 号（平成 22 年 3 月 31 日）に示された「臨床研究において用いられる未承認医療機器の提供等に係る薬事法の適用に関する考え方」を遵守する必要がある。この通知の中で、「未承認医療機器」の提供等が薬事法に抵触しない場合の妥当な臨床研究として、「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）などの従来から適用されている指針を遵守して実施されるものであることや、医師又は歯科医師が主体的に実施する臨床研究であることなどが示されている。

医療機器の臨床研究を実施するに当たっては、リスクによる違いを十分に確認する必要がある。2009 年 4 月に施行された「臨床研究に関する倫理指針」では、「介入研究と観察研究」及び「侵襲性の有無」によって研究を下記のように類型化している。

① 「侵襲性を有する介入研究」
② 「侵襲性を有しない介入研究」と「侵襲性を有する観察研究」
③ 「侵襲性を有しない観察研究」

「介入研究」とは、投薬や手術などの医療行為を伴う研究のなかでも、①通常の診療を超えた医療行為で、かつ研究目的で行われるもの、又は、②通常の診療と同等の医療行為であっても、割り付けて群間比較するものと定義されており、それ以外の研究は「観察研究」となる。「通常の診療を超えた医療行為」は「一般的に広く行われている医療行為以外、例えば、医学的に効果が検証されていない新規の治療法のことなど」と規定されており、さらに、介入の定義における「医療行為」は、「（健康成人、患者を問わず）有効性・安全性等を評価するために、評価目的の医薬品を人体に投与し若しくは医療機器又は手技等を人体に適用し構造又は機能に影響を及ぼす行為」とされている。

また、「侵襲」とは、「被験者に対する危険性の水準が一定程度以上の医療行為を行うものとして、投薬、医療機器の埋め込み、穿刺、外科的な治療、手術等」で、「投薬や手術など、人体の機能や構造に大きな影響を与える行為」、又は、「被験者から試料等の採取のために行われる採血や穿刺を伴う行為」となる。後者では、血液や組織など人由来試料を利用した研究を念頭に、その採取が研究目的で行われているかどうかという観点で「侵襲」を定義している。つまり、「侵襲」の定義には異なる 2 つの意味があり、介入研究での「侵襲」とは、主に被験者に身体的リスクを与える投薬や手術等の行為を指し、観察研究での「侵襲」とは、専ら研究目的で生体を傷つける採血や穿刺等の行為を指していることに留

意する必要がある。(「研究倫理ガイド No2,3 東京大学生命・医療倫理教育研究センター発行」から引用)

2.4 医療機器と医薬品

医療機器の臨床研究では、リスクとともに、医薬品との相違を十分に考慮する必要がある。医療機器と医薬品との主な相違点を表3に示す。

医療機器の作用機序は、主として物理的特性に基づくものであることから、医療機器の特性に大きく依存し、非臨床試験、物理的な性能評価が重要となる。また、医療機器は改良、改善が継続的に行われ、製品のライフサイクルが短い。さらに、医療機器の臨床研究はブラインドテストが困難であり、必ずしもランダマイズによる統計学的な有意性を得ることが目的とはなっていない。このため、医療機器の臨床研究は、医薬品とは位置づけが大きく異なり、それぞれの医療機器の特性、臨床研究の目的に適した評価項目を設定して実施する必要がある。

表3 医療機器と医薬品の相違点

	医 療 機 器	医 薬 品
市場規模(日本)	約 2.2 兆円	約 8 兆円
種類	約 30 万品目	約1万7千品目
必要な技術、材料など	多くの材料と多様な技術	天然物質、化学物質
作用機序	物理的作用等、明らかなものが多い	化学的、生物学的作用
使用上の留意点	操作方法の習得	経口、注射等による投与の用法用量
保守・廃棄	保守管理が必要	特になし(保管・管理は必要)
有効性	使用者の習熟度に依存	患者の個人差に依存
学問・技術分野	機械工学、電気工学、材料工学など	薬学、化学、生物科学、遺伝子工学など
企業の歴史	比較的歴史が浅い	長い歴史がある
企業規模	80%が中小企業	多国籍の大企業
医療分野	診断、治療、モニタリング	主に治療
イノベーション	主として医療の現場のニーズから	実験室から
製品ライフサイクル	3～15 年	10 年以上
保険収載	製造販売後、一定の評価が得られた時点	製造販売と同時

NPO 医工連携推進機構 「医療機器への参入のためのガイドブック(薬事日報社)」から引用・改変

2.5 医療機器と保険収載

日本では、医薬品の薬事承認と保険収載（薬価収載）は、ほぼ並行しており、薬価は、ワクチンのような一部の例外を除き、ほぼ製造販売と同時に銘柄ごとに決定される。これに対して、医療機器では薬事承認と保険収載は必ずしも対応していない。特に、「新医療機器」の場合は、公的な医療保険制度の適用条件を満たすと判断されるまで相当の期間を要することも多く、最終的に保険収載に至らないこともある。

このため、保険診療(脚注 5)の評価を行うために保険診療との併用が認められた「先進医療」の制度などを活用することも重要となる。先進医療は、「第2項先進医療」と「第3項先進医療（高度医療）」がある。「第2項先進医療」は、先進医療技術とともに用いる医薬品や医療機器などについて、薬事法上の「承認」・「認証」・「届出」がある場合であるが、「第3項先進医療」は、2008 年 4 月に導入された「高度医療評価制度」に基づき、医療技術の普及と科学的評価可能なデータ収集の迅速化を目的とした制度で、「未承認医療機器」を用いた場合でも、一定の条件を満たせば保険診療との併用を可能としている。

（脚注 5）薬事法による承認又は認証を受けたクラスⅡ以上の医療機器を保険診療で使用するためには、保険適用が承認されている必要がある。 医療機器の保険適用申請には、以下の A1、A2、B、C1、C2 申請がある。A1（包括）は体温計や縫合糸、血圧計のように診療報酬項目のいずれかの技術料に包括されるもの。A2（特定包括）は、MRI や CT 装置、内視鏡のように特定の診療項目の技術料に包括されるもの。B（個別評価）はカテーテルや人工関節用材料のように特定保険医療材料として個別に保険償還価格が設定されているもの。また、C1（新機能）は、医療機器を用いた技術料はすでに診療報酬項目として設定されているが、特定保険医療材料としての機能区分が設定されていないもの。C2（新機能・新技術）は、技術料も特定保険医療材料機能区分も設定されていないため、新たな機能区分、診療報酬改定時に新技術料を設定する必要があるものとなる。

2.6 未承認医療機器の臨床研究の手順

大学病院等では「臨床研究に関する倫理指針」に準拠した「臨床研究に関する手順書」等の整備が進んでいるが、上記の医療機器に特有な事項を取り入れた臨床研究実施の手順書等は十分には整備されておらず、臨床研究を実施する上での課題となっている。図1に典型的な「未承認医療機器の臨床研究実施のフローチャート」を示す。次章では、これに基づいて、臨床研究の実施手続きの各項目について解説するとともに、留意点を示す。

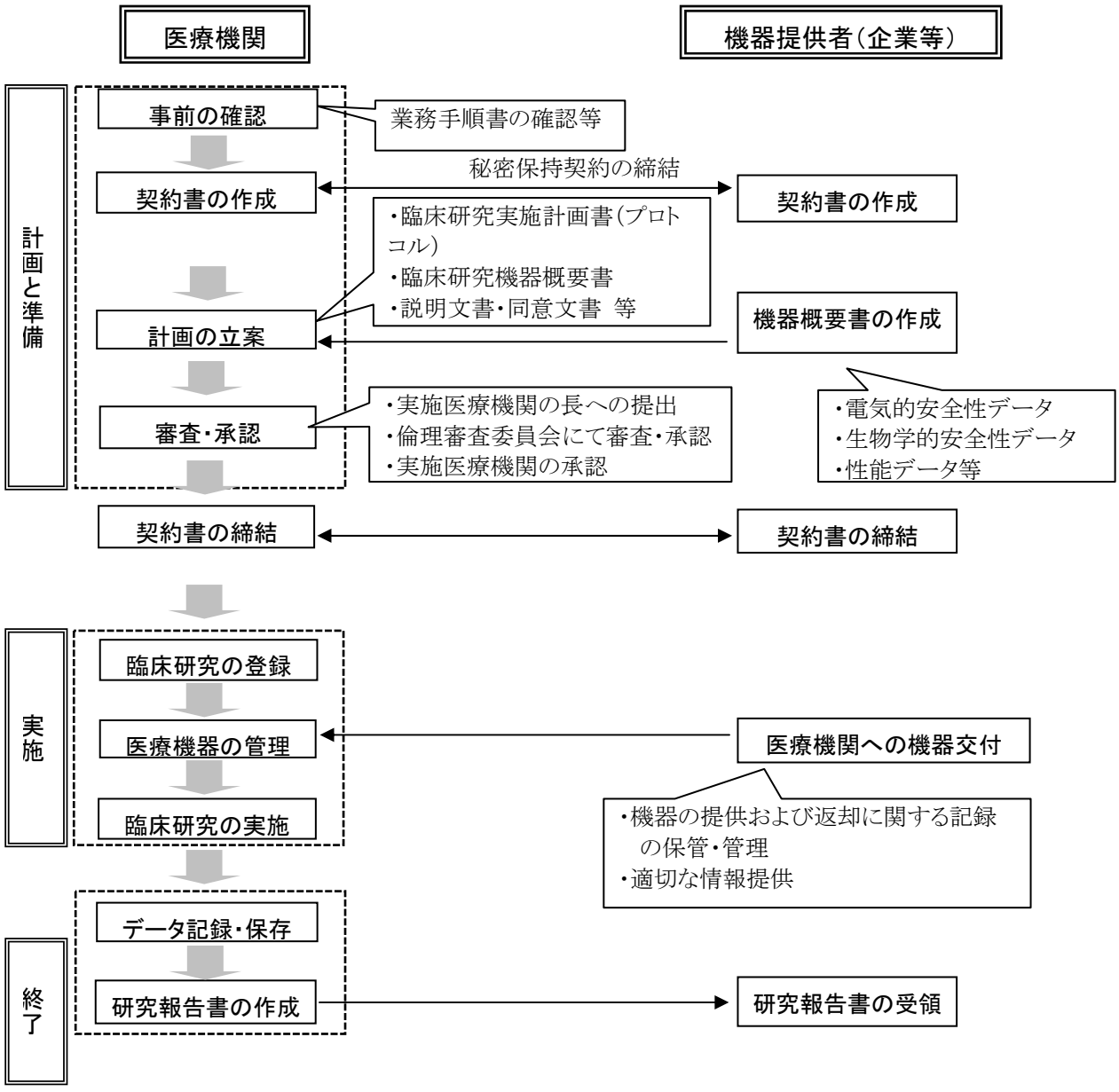

図1　未承認医療機器の臨床研究実施のフローチャート

3. 未承認医療機器の臨床研究

3.1 計画と準備

(1) 事前の確認

① 臨床研究機関の要件

未承認医療機器の臨床研究を行う医療機関（以下「臨床研究機関」という。）は、以下の要件を満たす必要がある。

1) 臨床研究機関の長が未承認医療機器を用いた臨床研究の実施を認めていること。
2) 臨床研究の倫理的及び科学的妥当性について倫理審査委員会に審査を依頼できること。
3) 臨床研究を実施する上で必要な支援組織・要員・設備・装置等を確保できること。
4) 臨床研究を実施するために必要な研究費等の経済的資源を確保できること。
5) 臨床研究を実施するために必要な手順書等が整備されていること。
6) 被験者への補償のための研究者等の保険への加入等の手立てを打てること。

② 研究者等の資格要件の確認

研究責任者と研究者（以下「研究者等」という。）は、以下の要件を満たす必要がある。

なお、該当する臨床研究機関内に研究者等の資格認定制度を有する場合には、その認定を受けていれば、以下の要件を満たすものとする。

1) 臨床研究に関する倫理規定、被験者保護に関する教育を受け、理解し、要求事項を実施できること。
2) 個人情報保護法に関する教育を受け、理解していること。
3) 臨床研究の対象となる疾病分野についての専門性を有すること。
4) リスクマネジメントに関する教育を受け、理解していること。
5) 該当する臨床研究機関内の臨床研究関連手順書に関する教育を受け、理解していること。
6) 利益相反に関する教育を受け、理解していること。
7) 臨床研究の対象となる未承認医療機器の操作等を行う場合は、その操作等に関する教育を受け、理解し、習得していること。

③ 臨床研究の正当性

該当する臨床研究の目的と目標（予後の改善、当該医療機器の改良等）を明確にし、研究を実施することの正当性を明らかにする必要がある。

研究責任者は、当該臨床研究の目的が臨床研究以外の手段では達成できないこと、及び臨床研究の対象となる未承認医療機器の被験者群への臨床使用に伴う潜在的リスクが、リスク分析等によって全て許容される状態にある旨を確認しなければならない。

④ 未承認医療機器の入手（手配）の合法性の確認

研究責任者は、臨床研究の対象となる未承認医療機器を入手（手配）するに当たり、必要に応じて厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に照会するなどして、当該未承認医療機器の提供が薬事法に抵触しないことを確認しなければならない。

⑤ 利益相反に関する確認

研究者等は、当該臨床研究に関する利益相反を開示して、適切な手続きを経なければならない。

⑥ 社会的弱者への配慮

研究者等は、社会的弱者でなければ研究が成り立たない場合を除き、社会的弱者[脚注 6)]を被験者にしてはならない。

（脚注 6）社会的弱者とは、参加報酬への期待や階層組織の上層部からの圧力によって、臨床研究への参加意思が不当に影響を受けうる者で、未成熟又は精神的障害のために自己決定能力が不足又は欠落している者、養護施設収容者、小児、貧困者、緊急状態にある患者、少数民族、ホームレス、放浪者、難民、説明同意取得不能者、大学の学生、病院や検査機関の下位の職員、未承認医療機器提供企業の従業員、自衛隊の隊員、拘置中の者などが該当する（ISO/FDIS 14155:2011 より引用和訳）。

⑦ 倫理審査委員会等の承認

研究者等は、該当する臨床研究機関の規定に従い、倫理審査委員会等の承認等が得られるまでは、当該臨床研究を実施してはならない。

(2) 計画の立案

臨床研究実施計画書等の作成にあたっては、臨床研究の目的、対象、方法、期間、評価項目、研究分担等について、研究者等の理解を深めることが重要となる。研究責任者は、倫理審査委員会での効率的な審査が可能なように、実現可能かつ適切、明快な計画を立案するとともに、期待する臨床研究の結果が得られるよう、事前に研修、打合せ等の機会を設けるなどして十分な事前準備を行う必要がある。

特に、医療機器の臨床研究においては、研究者等は、使用する未承認医療機器の原理、構造、操作方法、禁忌、注意等について医療機器提供者から十分な情報を得ておくことが必要となる。これらの作業に取組むにあたって、研究者等の役割分担と研究日程を明確にすることが効果的である。

臨床研究実施計画書等は、研究責任者が研究者等の協力を得ながら、当該医療機関の標準作業手順書（SOP：Standard Operating Procedure）、臨床試験実施計画書の作成の手引き等に従って作成する。一般的に次に示す書類が含まれる。

・臨床研究実施計画書
・説明文書・同意文書
・症例報告書様式（CRF：Case Report Form、ケースカード、調査票）
・臨床研究機器概要書
・必要があれば、臨床研究機器の操作トレーニング実施計画
その他、個々の臨床研究で特に必要と考えられる文書や倫理審査委員会に提出する上記文書の適否確認チェックリストなど

なお、倫理審査委員会の審査に供する上記各文書は“案”とし、必要に応じて適否確認チェックリストを作成する。研究責任者は倫理審査委員会において審査・承認後、指摘事項等の修正を行った上で、“案”を抹消し正式な文書として倫理審査委員会、研究者等に配布・管理する。「臨床研究に関する倫理指針」では電子媒体での配布・管理を禁止してはいないが、最新性を維持し、適切に保管・管理するよう配慮する。

① 臨床研究実施計画書（プロトコル）

「(1)事前の確認」において触れたように、医療機器の特性、リスク・ベネフィット、臨床研究の目的等を考慮し、適切かつ安全に臨床研究が実施できるように臨床研究実施計画書に詳細に記載する。

臨床研究実施期間中に研究デザイン、期間等を変更する可能性が想定される場合は、あらかじめ想定される変更内容を明記しておくことが望まれる。

医療機器の臨床研究は、一般的に、限られた支援体制、要員、設備、経費等で運営する場合が多いことから、医療機器のリスクや被験者の安全性を考慮しつつ、不要な検査、観察項目は出来るだけ設定しないことが必要となる（例えば、無制限な既往歴の収集、不要な臨床検査項目、臨床的に意味のない臨床検査値変動の有害事象報告、多すぎる評価項目の列挙、因果関係のない薬剤の制限等）。

一般的に記載すべき事項とその内容について以下に示す（「臨床研究に関する倫理指針」を参照・改変）。なお、臨床研究の内容に応じて本計画書の記載事項及びその内容は変更・省略できる。省略する場合には、その理由を記載しておくことが望ましい。

1)表紙

・タイトル（「臨床研究実施計画書」など）
・臨床研究の名称
対象とする研究の概念が理解できる名称とするのが望ましい。

・識別番号又は識別コード

医療機関にて取決めている場合は記載する。

・研究責任者の氏名、所属、役職、連絡先

・緊急連絡先

・研究実施予定期間

・作成日、承認日（倫理審査委員会）、改訂日

それぞれ版数を更新し、管理する。

2)目次

必要に応じて作成する。

3)倫理原則

ヘルシンキ宣言を遵守し、「臨床研究に関する倫理指針」に従って行われる臨床研究であることを記載する。

4) 概要

本文が多くのページ数を要する場合、臨床研究実施計画の概要を記載することが望ましい。

5) 背景と意義

当該臨床研究を実施する背景と意義を記載する。医療の安全への寄与、患者認容性の向上、医療機器の操作性や性能の向上等、当該臨床研究の意義を明確に記載する。意義がないものは臨床研究として実施すべきでない。

6) 目的

当該臨床研究の目的を明確に記載する。多くの目的を設定せず、簡潔かつ明確に記載することが望ましい。

7)研究デザイン

ア）実施される臨床研究の種類及びデザインの説明（例えば、非盲検・対照試験、非盲検・非対照試験、群間比較試験など）、予定症例数と設定の根拠、並びに臨床研究の手順及び段階等を図式化等して示す。手順には、必要に応じて、始業点検、終了点検、個人情報を含む診療情報保管の日常的な取扱いなども記載する。

イ）無作為化又は盲検化等の方法を採用する場合は、その実施方法を記載する。

ウ）主要評価項目と必要に応じて副次評価項目を記載する。通常、主要評価項目は一つとし、可能な限り副次評価項目等は少なくすることが望ましい。主要評価項目、副次評価項目とも、当該臨床研究の目的に合致した簡潔かつ明快なものとする。

エ）当該未承認医療機器、併用する医療機器、補助器具、付属品、消耗品等の名称と数量を記載する。理解を深めるためにそれらの相互関連を示す構成図等を示すとよい。

オ）当該未承認医療機器の操作方法又は使用方法の説明、形状、構造、及び原理、包装及び表示等に関する概要を記載する。これらが臨床研究機器概要書に記載されているなら引

用する方法でもよい。

8) 被験者の選定基準

臨床研究の目的や使用する未承認医療機器によっては、対象被験者の基準を細かく設定する必要のないこともある。その場合は適宜その根拠を示し省略する。

対象被験者（疾患名、健常者等）に続き、選択基準、除外基準、中止基準に分けて具体的、定量的、客観的かつ明瞭に記載する。性別、年齢層、制限事項、入院／通院、地域等、効率的で品質の確保が可能な被験者の選定基準を、適宜その設定根拠とともに記載する。

9) 期間

被験者の参加予定期間、及び必要な場合にあってはフォローアップを含む全ての臨床研究の段階と期間を記載する。スケジュールを図式化して示すとよい。

10)データ解析

評価項目に対し、どのような解析を行うのかを明確にして記載する。例えば、統計解析の手法、欠落、不採用及び、異常データの取扱いの考え方や手順などを示す。

11) リスクとベネフィット

当該臨床研究によって被験者が身体的・精神的な面で被るリスクがあれば、そのリスクごとにリスク低減又は対処の方法について記載する。また、被験者が身体的・精神的な面で得ることができる利益があれば記載する。これらについては説明文書に記載して説明する必要がある。

12) 終了後の対応

当該臨床研究に関連した原因で研究終了後も引き続き被験者に対し何らかの対応が必要な場合の対応方法等を、あらかじめ別途契約（共同研究契約、受託研究契約等）に定めておくこと。また、被験者に対する何らかの対応があらかじめ想定される場合、説明文書に記載し説明する必要がある。

13) 個人情報の保護

個人情報保護に対するポリシー、被験者への通知方法（説明文書での説明等）を記載する。具体的な保護の方法として、例えば、匿名化による症例報告書の作成、連結可能匿名化の場合の保護の方法、日常的な保管方法等がある。医療機器の場合、医療機器内部又は外部記憶媒体に個人情報を一時的に保存することがあることから、これらについても保護及び保管についての方法を記載する。

14) インフォームド・コンセント

被験者又は代諾者からのインフォームド・コンセントの取得を説明文書及び同意文書により行うことを記載する。代諾者が必要な場合、その理由も記載する。説明文書及び同意文書は、研究責任者が別途作成し準備する。

15) 利益相反

当該臨床研究に用いる資金源について、その提供先、金額、使途の概要を記載する。起こり

得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わりがない場合はそのことを、有る場合はその状況について事実を記載する。それぞれの状況の当該臨床研究への影響の可否については、倫理審査委員会又は利益相反委員会等で審査する。利益相反に関する報告書が医療機関において別途定められている場合は、その報告書で審査を受ける。

16）補償措置

被験者に対する補償措置について、当該臨床研究を実施する臨床研究機関の取決めがあればそれに従い実施することを記載する。当該臨床研究機関の取決めがない場合、研究責任者は、保険等の必要な措置や診療による補償措置などを検討し、その内容を記載する。

低リスクの医療機器の臨床研究において、健康被害の発生の可能性が低く補償措置が必要ないと判断した場合には、その根拠等を記載する。これらについては説明文書に記載して被験者に説明すること。

17）試料等の保存及び使用方法並びに保存期間

誤った使用、改竄、取違え等に対する防止対策を記載する。当該臨床研究期間中の臨床研究医療機器の品質・機能の改竄等にも同様に配慮して記載することが望ましい。

症例報告書及び、医療機器の本体内部又は外部記憶媒体に保存された診療情報も、「臨床研究に関する倫理指針」では試料等に含まれるので、これらの取扱いについては、「13)個人情報の保護」に記載した方法に従うこと。

18）有害事象への対応

「臨床研究に関する倫理指針」に基づき、研究責任者は、臨床研究に関連する重篤な有害事象及び不具合等の発生を知ったときの対応方法を記載する。

19）当該臨床研究実施計画の登録

「臨床研究に関わる倫理指針」でデータベースへの登録が義務づけられた臨床研究においては、知的財産等の問題により臨床研究の実施に著しく支障が生じるか否かを判断し、登録の要否について記載する。登録を行う場合はその予定時期について記載する。

倫理審査委員会で審査を受ける場合、承認後に本登録を行い、登録したことを倫理審査委員会に報告する。臨床研究の開始は、登録後となる。

20）結果の公表

結果の公表の計画があれば、その手段・時期等を記載する。

21）研究者等の所属、氏名

当該臨床研究に従事する全ての研究者等の所属、役職と氏名、連絡先を記載する。共同臨床研究機関の研究者等についても記載する。

22）共同臨床研究機関の名称

共同臨床研究機関がある場合、その機関の名称を記載する。

② 説明文書・同意文書

説明文書は、該当する臨床研究機関が作成した標準業務手順書(SOP)や説明文書の様式のほか、「臨床研究に関する倫理指針」を参考[脚注 7)]に、臨床研究実施計画書の内容を踏まえて作成する。一般的には、「臨床研究に関する倫理指針」の「第 4　インフォームド・コンセント　＜細則＞」の他に、下記の点に留意して説明事項を記載する。

・文書にはよくお読みください等の言葉を記載する。
・当該臨床研究の名称、研究の概要を記載する。
・当該臨床研究を実施するにあたって倫理指針を遵守することを記載する。
・平易な用語を用いて説明する。
・見やすい文字と大きさ（例えば12、13ポイント程度）を用いる。また、行間を広くする、イラストを挿入する等も配慮する。
・説明対象者を明確にする。（患者、被験者、家族等）
・使用する医療機器がどのようなものであるかを記載する。また、安全性についても説明する。
・倫理審査委員会において承認された臨床研究であることを宣言する。
・研究責任者及び研究者等の連絡先を明示する。
・内容についての問合せ先を記載する。
・適用する臨床研究実施計画書名及び/又は識別番号を記載する。

（脚注 7）「臨床研究に関する倫理指針」は「研究者等は臨床研究を実施する場合には、被験者に対し、当該臨床研究の目的、方法及び資金源、起こりうる利害の衝突、研究者等の関連組織との関わり、当該臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険、必然的に伴う不快な状態、当該臨床研究終了後の対応、臨床研究に伴う補償の有無その他必要な事項について十分な説明をおこなわなければならない。」と定めている。
　また、インフォームド・コンセントは、「医者と患者の関係を規定した概念で，医療において患者が十分に説明を受けたあとでの患者の承認をいう。具体的には医師から十分に説明を受け，患者が納得できる医療内容を医師と患者がともに形成していこうというプロセスをいう。」と定義されている（南山堂医学大辞典）。

同意文書は、一般的には下記の点に留意して作成する。

・文書のタイトル（「同意文書」など）を記載する。
・前文を記載する。下記の内容を含めるようにする。

下記の例文に示すように、被験者となることを求められた患者さん又は代諾者が、研究者等から事前に当該臨床研究に関する十分な説明を受け、その臨床研究の意義、目的、方法等を理解し、自由意思に基づいて、被験者となること及び資料等の取扱いに関して同意したことを含めるようにする。

（例文）

「私は、○○○△△△の臨床研究に参加するにあたり、この臨床研究の説明文書を受け取り、臨床研究の意義、目的、方法、予測される効果と副作用、また他の治療法についてなど十分な説明を受けました。さらに同意した後でもいつでも中止の申し出ができ、それにより受けるべき利益を失うことはないことなどを理解したうえで、私の意思により、この臨床研究に参加することを同意します。」

・被験者署名欄（代諾者署名欄）および同意日を記載する。
・研究者等署名欄および説明日、必要であれば臨床研究協力者署名欄および説明日を記載する。
・当該臨床研究実施計画書名およびあるいは識別番号を記載する。

③ 症例報告書様式（CRF：Case Report Form、ケースカード、調査票）

研究責任者は、研究目的の達成に不可欠なデータ収集を実施するために適切な症例報告書様式を作成する。医療機関が作成した標準業務手順書(SOP)や症例報告書様式の作成手引き等を参照し、臨床研究実施計画書に記載した評価項目等に従って記載する。また、臨床研究実施計画書名及び/又は識別番号を記載し、版数を明確にする。

なお、診療情報等は、連結不可能匿名化又はコード化による連結可能匿名化として、個人情報保護法を遵守する。

④ 臨床研究機器概要書

当該臨床研究を効果的かつ安全に実施するためには、臨床研究に供する医療機器の特徴、原理、構造、操作等について十分に理解することが重要となる。医薬品とは異なり医療機器は多種多様で、その臨床研究の評価項目も様々であることから、写真、イラスト、構成図、操作フロー等を用いて、理解が容易な臨床研究機器概要書を医療機器提供者と協力して作成する。

既存の薬事承認（認証）品を用いる臨床研究の場合には、当該医療機器の取扱説明書、添付文書で代用することが可能である。

以下に、臨床研究機器概要書の記載事項を示す。当該臨床研究に供する医療機器により、構成及び内容は変更する。

1） 表紙

・タイトル

「臨床研究機器概要書」など

・臨床研究の名称

・当該臨床研究実施計画書名、版数、及び識別番号又は識別コード

医療機関の取決めがある場合は識別番号又は識別コードを加える。

・臨床研究機器の一般的名称等の呼称（既に決定している場合）

・臨床研究機器提供者の氏名及び住所

・担当者氏名及び（住所）、連絡先

・本文書の発行日、更新日、版数

2) 目次

3) 概要

臨床研究機器の概要を記載する。

4) 当該医療機器の構造・原理等の概要

・用途、特徴

・禁忌、禁止事項

・形状、原理、構造

可能な限り、イラスト、写真等を利用して理解しやすく記載する。

・操作方法

・保守、点検の方法、医療機器の性能、及び機能等の変更防止方法

・原材料及び組成、又は成分等（特に記載する必要があれば）

・主な仕様

・適用規格

5) 非臨床試験成績の要約

以下に示すような非臨床試験成績の資料がある場合、添付するのが望ましい。

・品質、性能試験結果、電気的安全性試験結果、生物学的安全性試験結果

これらは同等性による証明、医療機器提供元又は第三者機関による試験結果において担保することができる。

6） 臨床試験成績の要約

以下に示すような臨床試験成績の資料がある場合、添付するのが望ましい。

・国内外の先行する臨床試験成績

・国内外の使用状況等

・その他（類似の医療機器の臨床試験成績等）

7） 当該臨床研究にのみ使用されることを示すラベル等の見本

医療機器の大きさや構造によりラベルの大きさに制限がある場合は、最低限、研究担当者等のみの使用に限定した臨床研究機器であることが識別可能な記載内容とする。

8) 個人情報の保護

個人情報保護のために医療機器に保存される情報の取扱いについて記載をする。

9) 構成品リスト

当該臨床研究に供する医療機器、付属品、消耗品、説明書等の提供数を含む必要物のリスト

10) 関連する文献、著作等の添付

⑤ 臨床研究機器の操作トレーニング実施計画

事前に研究者等の操作トレーニングを実施する場合、操作トレーニング実施計画を立案し、作成する。また、医療機器提供者と契約締結後に実施すること。

医療機器の操作トレーニングでは下記に留意する。

・可能であればシミュレータ等を利用したトレーニングを計画する。

・医療機器提供者からの十分な情報提供を受ける。

・個人情報の収集と保存方法についても確認する。

⑥ チェックリストの作成

倫理審査委員会での審査を効率的に行うために、必要であれば、作成した各文書案の内容の適否を確認するチェックリストを作成し倫理審査委員会に提出するのがよい。参考として臨床研究計画書、説明文書、同意文書、臨床研究機器概要書のチェックリストを付録に提示する。

(3) 契約書の作成

① 研究契約

未承認医療機器の臨床研究を実施する場合、医療機器提供者と、下記の事項を含む契約を締結する必要がある。取決める事項は、実施する臨床研究の内容を考慮して必要に応じて選択する。

契約書の形式、文例等は付録(1)様式集「⑤文部科学省　共同研究契約書雛形」、及び「⑥文部科学省　受託研究契約書雛形」を参照すること。なお、契約書の形式が各医療機関で定められている場合は、その書式を使用すること。

1) 定義

研究成果、知的財産、発明等、知的財産の実施、専用実施権等、研究担当者など契約で使用される用語の定義を記載する。

2) 研究主体者、委託関係

3) 研究題目、研究目的、研究担当者、研究に要する経費、研究期間、提供物品、研究場所、その他

4) 研究成果の取扱い

報告期限、提出先、研究成果報告書の内容、提出期限を記載する。

5) ノウハウの指定

ノウハウに該当するものについては、契約者間で協議の上、ノウハウに該当するものの指定を行い、

秘密として管理する。

6)研究の遂行

研究実施にあたり発生した損害等の賠償、研究実施者の追加等について記載する。

7)再委託

再委託の要件について記載する。

8)研究経費

研究経費の請求、支払いの方法、延滞時の割増、実施した症例数が契約した症例数に満たなかった場合の対応等について記載する。研究経費の計算方法は各施設の規定を確認すること。

9)経理

経理業務の主体、帳票類の閲覧について定める。

10)研究経費により取得した設備等の帰属

研究経費で取得した設備等の所有権の帰属について記載する。

11)提供物品の搬入

研究に使用する提供物品の搬入、据付、管理等について定める。

12)研究の中止又は期間の延長

研究の中止、期間の延長について定める。その際、天災等の不可抗力による場合も含めて記載する。

13)提供物品の返還

不要となった提供物品の返還について定める。

14)研究経費の返還

研究の終了、中止等で納入された研究経費に不用になった額が発生した場合の返却について定める。

15)研究経費が不足した場合の処置

研究経費の不足が予見された場合の取決めについて定める。

16)知的財産権の帰属

本研究によって得られた知的財産の帰属について定める。

17)持分の譲渡等

本研究によって得られた知的財産の持ち分を譲渡する際の取決めについて定める。

18)優先的実施

本研究によって得られた知的財産の優先実施権について定める。

19)第三者に対する実施の許諾

本研究によって得られた知的財産の第三者の実施を許諾する際の取決めについて定める。

20)実施料

契約者が単独所有する知的財産を他の契約者が実施する際の実施料について定める。

21）情報の開示

本研究に関する情報の開示について定める。侵襲性を有する臨床研究を実施する場合は、「臨床研究に関する倫理指針」に従って、所定のデータベースへの登録が求められる。該当する臨床研究を実施する際はデータベースへの登録について定めること。

22）秘密の保持

本研究を実施するにあたり知り得た秘密に該当する情報（文書、電子媒体など）に関する取扱い等について定める。

23）研究成果の公表

本研究の成果を発表する際は秘密保持等の義務を遵守するなどの条件を満たすこと、などを定める。

24）研究協力者の参加及び協力

研究協力者、参加者を本研究の実施者に追加する際の取決めについて定める。

25）契約の解除

本契約の解除について定める。

26）損害賠償

故意又は重大な過失によって生じた損害の賠償について定める。

27）契約の有効期間

本契約の有効期限について定める。

28）協議

本契約に定めのない事項について、これを定める必要があるときは、甲乙協議のうえ定めることを記載する。

29）裁判管轄

本契約に関する訴訟を管轄する裁判所を記載する。

② 医療機器提供・メンテナンス契約

医療機器提供者との間で、医療機器提供・メンテナンス契約を締結し、以下の事項について定める。契約書の形式、文例等は付録様式集「⑦医療機器提供・メンテナンス契約書例」を参照すること。

1）提供医療機器名

契約が対象とする医療機器が特定できる記載とすること。

2）使用期間

当該医療機器の使用期限又は研究終了時の返還等について定める

3）メンテナンスに関する事項

メンテナンス等が必要な医療機器の提供を受ける場合、対象医療機器の設置、保守、補修、それらに係わる費用等に関する取決めを定める。

4）消耗品の提供

消耗品の提供を伴う場合は、その提供に関する取決めを記載する。

5）使用目的

当該医療機器の使用目的を記載し、目的外使用の禁止を定める。

6）医療機器の返却・廃棄等

臨床研究終了時（中止等を含む）の当該医療機器の処分方法について定める。

7）協議

本契約に定めのない事項について、これを定める必要があるときは、甲乙協議のうえ定めることを記載する。

8）裁判管轄

本契約に関する訴訟を管轄する裁判所を記載する。

③ 機密保持・知的財産・補償・費用等に関わる契約

研究契約に機密保持・知的財産・補償・費用等に関わる事項が記載されていない場合は、別途契約を結ぶこと。

(4) 審査・承認

医療機関の利益相反委員会、倫理審査委員会等への申請は、医療機関の研究者等が実施する手続きである。申請にあたっては、各医療機関の規定を確認し、それぞれの規定に従うこと。

① 利益相反委員会

利益相反に関する報告書を作成し、利益相反委員会に提出すること。医療機関の定めにより倫理審査委員会への提出が求められている場合は、その定めに従うこと。

② 倫理審査委員会

倫理審査委員会には、以下の書類のうち必要なものを提出すること。

- 申請書
- 臨床研究実施計画書
- 臨床研究機器概要書
- 説明文書
- 同意文書様式
- 多施設共同研究の場合には、主研究施設の倫理審査委員会承認書（コピー）及びその研究計画書
- 研究経費説明書

・臨床研究補償保険の見積り

等

③ 実施医療機関

倫理審査委員会の審議結果を元に申請書類を修正した後、臨床研究を実施する医療機関の長に提出し、承認を得る。臨床研究は承認後に着手する。承認の通知等は各医療機関の規定に従う。

3.2 実施

(1) 臨床研究の登録

① データベースへの本登録手続き

研究責任者は、医療機器を用いて侵襲かつ介入を伴う臨床研究を実施する場合は、あらかじめ、臨床研究の計画内容が公開されるデータベースに臨床研究計画の内容を登録する必要がある。

・UMIN 臨床試験登録システム（国立大学付属病院長会議）
http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm

・財団法人日本医薬情報センター　http://www.clinicaltrials.jp/user/cte_main.jsp

・社団法人日本医師会　https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmactr/

なお、個人情報、知的財産等の保護の観点から公表することに支障がある場合は、倫理審査委員会の承認と臨床研究機関の長[脚注 8]の許可を得て、臨床研究の情報の一部を非公開にすることができる。

（脚注 8）臨床研究機関の長の役割は、「臨床研究に関する倫理指針」（本書付録(1)の①）の「3　臨床研究機関の長の責務等」の項を参照のこと。

(2) 未承認医療機器の管理

① 受領・回収・廃棄

研究責任者は、下記の点に留意して臨床研究に用いる未承認医療機器を管理しなければならない。

1) 臨床研究で使用する未承認医療機器の数量は、臨床研究の実施目的、目標症例数などに照らして妥当なものであること。
2) 当該未承認医療機器の使用は当該臨床研究に限定することを明示すること。当該医療機器は、通常使用する医療機器と区別して管理し、診療等への流用を防止すること。
3) 消耗品等の使用個数を管理すること。
4) 反復使用が可能な医療機器に当たっては、研究終了後に、提供者との取決めに従って返却又は廃棄すること。

② 臨床研究機器提供者の役割

未承認医療機器提供者が、厚生労働省通知「臨床研究において用いられる未承認医療機器の提供に係る薬事法の適用について」で示された下記の事項を遵守できるように留意する必要がある。

1) 当該未承認医療機器の提供及び返却の記録を適切に保管・管理すること。
2) 臨床研究を実施する医療機関に対し、遵守すべき事項に則して臨床研究が行われるように適切に情報提供等を行うこと。
3) 提供先の医療機関において、本考え方への遵守状況に問題等がある場合には、提供の停止、回収等の適切な対応を速やかに取ること。

③ 品質の確保

研究責任者は、臨床研究機器概要書に記載された「保守、点検の方法、及び医療機器の性能、機能等の変更防止方法」、及び医療機器提供者と取決めた「医療機器提供・メンテナンス契約」等に従い、医療機器提供者の協力のもと、臨床研究に使用する未承認医療機器の品質管理を行う。

保守、点検の方法、時期等で不明な点は、医療機器提供者に照会すること。

(3) 被験者の保護

① 個人情報管理

研究者等は、当該研究に関する個人情報の管理を行うこと。所属研究機関に個人情報保護に関する規定が有る場合は、それに従うこと。

② インフォームド・コンセント

研究者等は、被験者（必要な場合は代諾者）に対して、説明文書等を用いて当該臨床研究に関して

十分に説明を行う。その際、被験者は、医療に関する専門知識や薬事法等の法規制に関する専門知識を有していないこと、被験者自身の疾病について不安を感じていることなどを考慮して、被験者に心理的負担をかけることなく、丁寧かつ平易な説明を心がけること。また、被験者（必要な場合は代諾者）が説明内容を理解し納得したことを確認した後、同意文書に被験者（必要な場合は代諾者）の署名等を受けること。

③ 補償

医療機器を用いた予防、診断又は治療法に関する介入を伴う研究の場合、研究責任者は、当該臨床研究に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための保険等の必要な措置を臨床研究計画書、及び説明文書に記載する必要がある。補償の内容については、被験者への同意説明の際に十分説明し、同意を得ること。

(4) 臨床研究の実施

① データの記録・保管

研究責任者は、臨床研究実施計画書に従って、当該臨床研究に関するデータを適切に管理する必要がある。また、研究責任者は、未承認医療機器の提供者にデータを開示する際、インフォームド・コンセントで被験者から同意を受けた開示範囲や、提供者との取決め（連結可能なデータは提供しないなど）等を遵守すること。

② 有害事象の記録・報告

臨床研究に関連する重篤な有害事象及び不具合等の発生を知ったときは、被験者の安全を先ず確保する必要がある。その上で、直ちにその旨を臨床研究機関の長に通知すること。

研究責任者は、倫理審査委員会等に報告し、その意見を聞き、当該臨床研究機関内における必要な措置を講じること。

研究責任者は、当該臨床研究を共同して行っている場合には、当該有害事象及び不具合等について、共同臨床研究機関への周知等を行うこと。

③ 継続審査（年一回）

研究責任者は、毎年一回、臨床研究の進捗状況及び重篤な不具合等の発生状況を臨床研究機関の長に報告すること。また臨床研究を終了したときは、臨床研究機関の長にその旨及び結果の概要を文書により報告すること。

④ 試料の管理

保存する試料がある場合、研究責任者は臨床研究計画書に記載された手順等に従って管理するこ

と。試料等の保存については、被験者等との同意事項を遵守し、試料等を廃棄する際には、必ず匿名化しなければならない。

⑤ 臨床研究の変更

研究責任者は、臨床研究実施計画書の変更をする場合、必要に応じて倫理審査委員会に変更の申請を行い、承認を得ること。施設に臨床研究計画変更の規定がある場合、申請手順、申請書の様式等はそれに従うこと。

3.3 中断・中止・終了

(1) 臨床研究の中断・中止・終了

研究責任者は、実施している臨床研究が以下に該当する場合には、実施している臨床研究を中断、中止、又は終了すること。

中断：有害事象等により臨床研究により期待される利益よりも起こりえる危険が高い可能性が示された場合（有害事象等が発生し、再開又は中止の判断を待っている状態）

中止：有害事象等により臨床研究で期待される利益よりも起こりえる危険が高いと判断された場合

又は、予定症例数前に十分な臨床研究の成果が得られた場合

又は、臨床研究で期待される利益が得られないことが明らかとなった場合

終了：計画に基づき臨床研究を実施し、予定症例数に達して期待される利益が得られた場合

(2) 臨床研究の中断・中止の場合の連携

研究責任者は、他の機関と共同実施している臨床研究が、中断又は中止となった場合には、速やかに共同臨床研究機関にそのことを連絡し、連携をとること。

共同臨床研究機関より臨床研究の中断又は中止の連絡を受けた場合、研究責任者は臨床研究の中断又は中止を速やかに判断すること。

(3) 臨床研究の中断・中止・終了の手続き

① 倫理審査委員会への報告

研究責任者は、臨床研究を中止した場合、又は終了した場合、倫理審査委員会へその旨を報告すること。また、結果の概要を文書で報告すること。また、研究責任者は、臨床研究を中断し、再開するにあたっては、倫理審査委員会に報告し、了解を得たのちに臨床研究を再開することが望ましい。

倫理審査委員会は、中止又は終了の報告を受けた場合、当該臨床研究が適正・適切に及び信頼されるよう実施されたかの審査を行う。

② 被験者への対応

研究責任者は、研究終了後、被験者が最善の予防、診断、治療が受けることができるよう努めること。

③ 試料、記録の保管、管理

研究責任者は、臨床研究によって得られた試料等を、個人情報の漏えい、混交、盗難、紛失等が生じないよう適切に管理すること。

研究責任者は、臨床研究によって得られた試料等を、廃棄する場合には匿名化を実施すること。

臨床研究計画書に保存期間を定めてなく引き続き保存する必要がある場合、研究責任者は臨床研究機関の長に、ア. 試料等の名称、イ. 試料等の保管場所、ウ. 試料等の管理責任者、エ. 被験者等から得た同意の内容について報告すること。

研究責任者は、人体から採取された試料等を利用する場合、被験者の同意をとり、記録を作成すること。試料等が匿名化され、倫理審査委員会の了承を得られている場合には、臨床研究終了後において試料を利用して分析することができる。

④ 未承認医療機器の取扱い

研究責任者は、当該臨床研究に使用した未承認医療機器が反復継続して使用可能な場合、廃棄等の手続きを行うこと。

(4) 研究報告

① 研究報告書

研究責任者は、研究の中止、終了後、以下の内容を盛り込んだ研究報告書を作成すること。

・研究計画から逸脱、実施状況、重篤な有害事象、安全性情報等

② 医療機器を提供した企業への報告

未承認医療機器を提供した企業がある場合、研究責任者は未承認医療機器の提供に関する契約に基づき、臨床研究終了の結果、及び未承認医療機器の取扱いを医療機器提供者に報告すること。

③ 研究結果の公表

研究責任者は、臨床研究の結果を、必要に応じて学会発表等で公開することに努めるものとする。

4. おわりに

医療機器の臨床研究は、関連法令及び指針による規制に則って実施する必要があり、倫理審査委員会への提出書類の作成、医療機器提供企業との契約締結などの多くの手続きが必要となる。本「未承認医療機器の臨床研究実施の手引き」は、こうした実務上の手続きの効率化を目指したものである。

医療機器は多種多様な形態で存在し、使用目的や被験者に対する侵襲の度合いなどで、臨床研究を実施する上での留意点も大きく異なる。本「手引き」は、一般性をもたせるために特定の医療機器を想定したものではなく、特有の取扱いが必要な能動型植え込み機器などへの適用は今後の検討課題となる。

現在、臨床研究に関連する検討が産学官で進められており、法令や指針の運用等が今後変更される可能性も想定されている。主なものとして、本書が依拠している「臨床研究において用いられる未承認医療機器の提供等に係る薬事法の適用について」に関する質疑応答集（Q&A）（平成 23 年 3 月 31 日付け　薬食監麻発 0331 第7号）」、新成長戦略（平成 22 年 6 月 18 日閣議決定）の工程表に示された「医療機器の開発・製造に係る法的論点の整理と解決」の進展や、日本医療機器産業連合会が提案している「企業要請による臨床研究を可能にするルールの明確化」（平成 22 年 11 月 30 日　第 1 回医療イノベーション会議資料）の検討などが挙げられる。今後、こうした検討課題や臨床研究を取り巻く環境の変化に適応するように、改訂版を発行していく予定である。

本「手引き」が、未承認医療機器の臨床研究を実施するための“道案内”となり、本邦における未承認医療機器の臨床研究活性化の一助となれば幸甚である。また、本「手引き」をご活用いただく研究者各位からの忌憚ないご意見を頂くことを編者一同強く願うものである。